

カンナビノイド2型受容体アゴニストCBS0550の開発研究

著者	太田 裕之
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬第528号
URL	http://hdl.handle.net/10097/51107

論文内容要旨

発表要旨：

【背景】

マリファナは古くから医薬として、また、幻覚や多幸感を生じる物質として用いられてきた。マリファナの主成分であるカンナビノイド (CB) の受容体は CB1 受容体および CB2 受容体のサブタイプが見出されている。鎮痛作用は中枢神経系に存在する CB1 受容体を介するとされているが、CB1 受容体刺激は他の望ましくない作用も引き起こすことが明らかにされている。一方、CB2 受容体の役割については、疼痛、炎症、自己免疫疾患への関与が報告されていることから、CB2 受容体アゴニストの疼痛、炎症および自己免疫疾患の治療薬の可能性が示唆される。

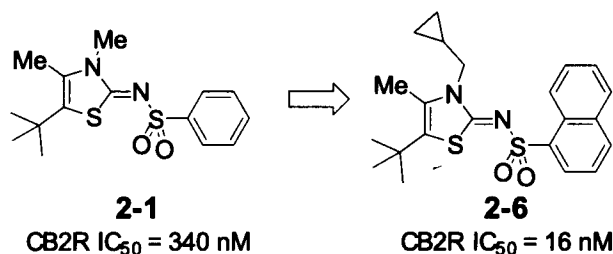
【目的】

本研究は、経口活性を有する新規 CB2 受容体アゴニストを見出し、その薬理作用を検討することで、CB2 受容体をターゲットとした新しい作用機序をもつ、疼痛治療薬を創出することを目的とする。

【結果、考察】

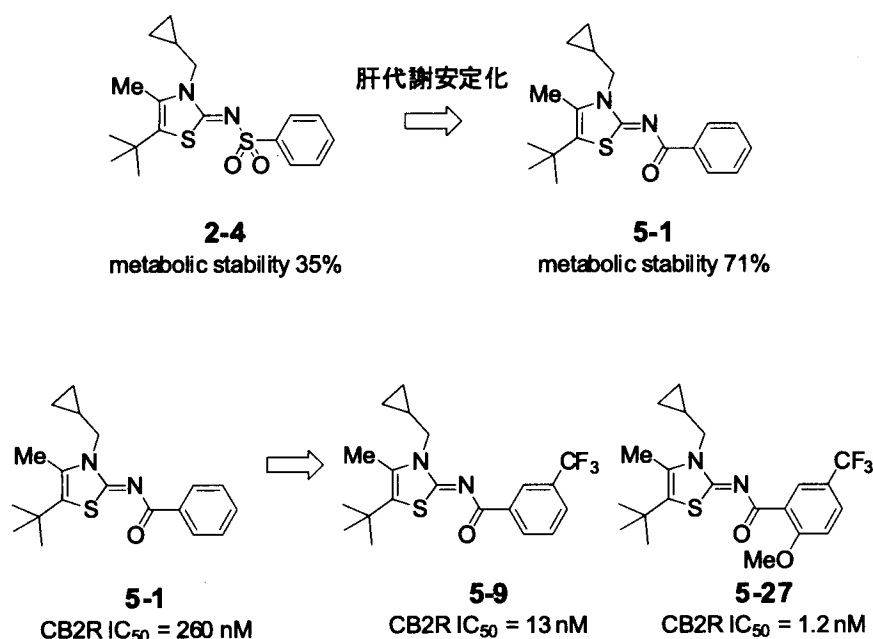
1 薬理作用部位の探索 (スルホンアミド誘導体)

経口投与可能な低分子 CB2 受容体アゴニストを創出するため、自社化合物ライブラリーを用いた High Throughput Screening (HTS) を実施した。その結果、CB2 受容体に対して $IC_{50} = 340 \text{ nM}$ の親和性を有する *N*-(5-*tert*-ブチル-3,4-ジメチルチアゾール-2(3*H*)-イリデン) ベンゼンスルホンアミド (**2-1**) を見出した。スルホンアミド **2-1** は低分子であり、構造変換可能部位を多く持つことから、リード化合物に選定した。周辺化合物の構造活性相関研究を行った結果、チアゾール環 3 位およびスルホンアミド側鎖にある芳香環部位が CB2 受容体との親和性に大きく影響を与える部位であることを発見し、リード化合物より 20 倍程度親和性が高い化合物 **2-6** を見出した ($IC_{50} = 16 \text{ nM}$)。化合物 **2-6** はこれまで報告されている CB2 受容体アゴニストと全く異なる新規骨格を有し、高い受容体選択性 (CB1R IC_{50} /CB2R $IC_{50} = 100$) およびフルアゴニスト活性を示した。



2 経口投与可能なCB2受容体アゴニストの創出（アミド誘導体）

高い親和性を維持しながら、良好な体内動態を示す化合物を見出すことを目的として合成展開を行った。スルホンアミド誘導体 **2-4** は、高い親和性を有しているが、速やかに代謝を受けることがわかった。スルホンアミド部位をアミドへと変換することにより肝代謝安定性の改善が確認された。アミド **5-1** をリード化合物として構造活性相関研究を実施した結果、チアゾール環3位、5位及びアミド側鎖にある芳香環部位がCB2受容体との親和性に大きく影響を与える部位であることを発見し、高い親和性および肝代謝安定性を有した化合物 **5-9**、**5-27** を見出した（化合物 **5-9** : $IC_{50} = 13$ nM, 化合物 **5-27** : $IC_{50} = 1.2$ nM）。化合物 **5-9**、**5-27** の体内動態をラット経口投与試験において評価した結果、化合物 **5-9**、**5-27** は良好な血漿中濃度を示した。さらに化合物 **5-9** は、高い生物学的利用能を示した。



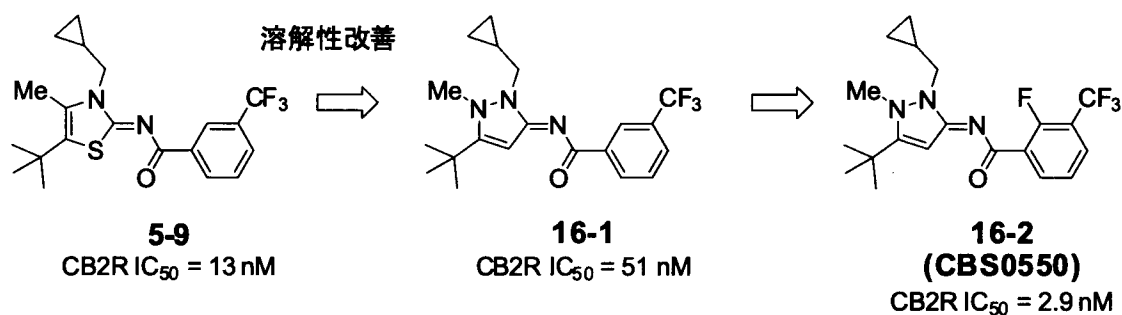
3 活性向上を目的としたスペーサーの変換（イミン誘導体）

薬理作用官能基（チアゾール環3位、5位及びアミド側鎖にある芳香環部位）を最適な空間に配置させることにより、CB2受容体に対する親和性の向上が達成できると考え、**5-7**のスペーサー部位と考えられるチアゾール環を他の五員ヘテロ環へと変換した。その結果、チアゾール環およびイソチアゾール環が最適なスペーサーであった。五員環内のヘテロ原子の配置が変わっても、CB2受容体に対する親和性に影響がないことから、五員環部位は標的受容体と水素結合などの相互作用をすることはなく、スペーサーとしてのみ働いていると考えられる。

4 物性の改善及び鎮痛作用の確認（ピラゾール誘導体）

医薬品を開発していく上で溶解性は非常に重要である。アミド誘導体は中性物質であり、難溶解性物質（solubility in water <0.01 mg/100 ml at 25 °C）であった。3章にて、スペーサー部位のチアゾール環を

塩基性ピラゾール環へと変換することにより溶解性の向上が期待できる化合物 **16-1** を見出した ($IC_{50} = 51 \text{ nM}$)。2 章にて得られた構造活性相関の知見を基にした構造最適化を検討した結果、CB2 受容体に対して IC_{50} 値が 2.9 nM の高い親和性を有するピラゾール化合物 **16-2 (CBS0550)** を見出した。**CBS0550** は、十分な溶解性 (solubility in water $5.9 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ at 25°C) および高い受容体選択性 (CB1R IC_{50} /CB2R $IC_{50} = 1400$) を有し、経口投与において化合物 **5-9** の 2 倍程度の血漿中濃度を示した。炎症性疼痛モデルであるラット Randall Selitto 試験において鎮痛作用を評価した結果、用量依存的に鎮痛作用を示すことが確認された。



【結論】

CB2 受容体を標的とした新しい作用機序を持つ疼痛治療薬の創出を目的として本研究を行った。構造最適化を通してリード化合物 **2-1** の構造活性相関を明らかにし、経口活性を有する新規 CB2 受容体アゴニスト **CBS0550** を創出した。**CBS0550** の in vivo 薬理試験によって CB2 受容体アゴニストが鎮痛作用を示すことから、CB2 受容体アゴニストが新しい作用機序を持つ疼痛治療薬になる可能性が示唆された。

論文目録：

1. Ohta, H.; Ishizaka, T.; Yoshinaga, M.; Morita, A.; Tomishima, Y.; Toda, Y.; Saito, S. Sulfonamide derivatives as new potent and selective CB₂ cannabinoid receptor agonists (新しい強力で選択的な CB2 カンナビノイド受容体アゴニストとしてのスルホンアミド誘導体). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5133.
2. Ohta, H.; Ishizaka, T.; Tatsuzuki, M.; Yoshinaga, M.; Iida, I.; Tomishima, Y.; Toda, Y.; Saito, S. *N*-Alkylidenearylcaboxamides as new potent and selective CB₂ cannabinoid receptor agonists with good oral bioavailability (経口で良好な生物学的利用能をもつ新しい強力で選択的な CB2 カンナビノイド受容体アゴニストとしての *N*-アルキリデンアリアルカルボキシアミド). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6299.
3. Ohta, H.; Ishizaka, T.; Tatsuzuki, M.; Yoshinaga, M.; Iida, I.; Yamaguchi, T.; Tomishima, Y.; Futaki, N.; Toda, Y.; Saito, S. Imine derivatives as new potent and selective CB₂ cannabinoid receptor agonists with an analgesic action (鎮痛性行動を示す新しく強力で選択的な CB2 カンナビノイド受容体アゴニストとしてのイミン誘導体). *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1111.

審査結果の要旨

マリファナの主成分であるカンナビノイドの受容体は CB1 受容体および CB2 受容体のサブタイプが見出されており、鎮痛作用は中枢神経系に存在する CB1 受容体を介するとされている。しかし、CB1 受容体刺激は望ましくない副作用も起こすことが明らかになっている。一方、CB2 受容体については、疼痛、炎症、自己免疫疾患への関与が報告されており、CB2 受容体アゴニストの疼痛、炎症、自己免疫疾患の治療薬としての可能性が示唆されている。このような背景のもと太田祐之氏は、経口投与により有効性を示す新規 CB2 受容体アゴニストを見出し、その薬理作用を検討し、CB2 受容体を標的とした新しい作用機序を持つ疼痛治療薬を創出することを目的として研究を行った。まず経口投与可能な低分子 CB2 受容体アゴニストを創製するために、そのリードを見出すべく化合物ライブラリーを用いた探索を行い、その中から刷る本アミド誘導体を候補として見出した。この周辺化合物を合成しその構造活性相関研究を行い、チアゾール環 3 位およびスルホンアミド側鎖にある芳香環部位が受容体との親和性に大きく影響を与えることを明らかにした。その結果リードとして見出された化合物よりも 20 倍程度親和性の高い化合物に到達した。さらに高い親和性を維持しながらかつ良好な体内動態を示す化合物へと導くために新たなデザインを行い合成を行った。その結果スルホンアミド部位をアミドへと変換することで高い親和性および肝代謝安定性を有する化合物を見出した。従来の知見ではアミドよりもスルホンアミドのほうが代謝に対して安定であると考えられており、極めて興味深い知見と考えられる。さらに薬理作用官能基を最適な空間に配置することにより親和性の向上をはかり、チアゾール環を他のヘテロ環へと変換したが、結果的にはチアゾール環、磯チアゾール環が適していることが明らかとなった。つぎに溶解度に着目し、溶解性を向上させるべく設計を行い、チアゾール環をピラゾール環へと変換することにより、十分な溶解性を確保しまた高い受容体選択性を示す化合物 CBS0550 を見出すことに成功した。この化合物はチアゾール環を持つ化合物の 2 倍の血漿中濃度を示し、また炎症性疼痛モデルのラット Randall Selitto 試験において優れた鎮痛効果を示すとともに、用量依存的に鎮痛作用を示すことが明らかになった。このように太田裕之氏は CB2 受容体を標的とした新しい作用機序を有する疼痛治療薬の創製を目的として研究を行い、構造最適化を通してリード化合物の構造活性相関を明らかにし、経口投与で活性を示す新規 CB2 受容体アゴニスト CBS0550 の創出に成功した。本研究において得られた知見は新たな疼痛治療薬の開発に寄与するものである。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。